

Skeletal muscle lipid metabolism: a magnetic resonance spectroscopy study

Citation for published version (APA):

Schrauwen-Hinderling, V. B. (2006). *Skeletal muscle lipid metabolism: a magnetic resonance spectroscopy study*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse.
<https://doi.org/10.26481/dis.20060524vs>

Document status and date:

Published: 01/01/2006

DOI:

[10.26481/dis.20060524vs](https://doi.org/10.26481/dis.20060524vs)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In het menselijk lichaam wordt vet vooral in het vetweefsel opgeslagen. In skeletspier bevindt een kleine hoeveelheid vet zich echter ook in de vorm van kleine vetdruppels in de spiercellen (intramyocellulaire lipiden, IMCL). Het IMCL gehalte werd in dit proefschrift met de non-invasieve methode proton magnetische resonantie spectroscopie (^1H -MRS) gekwantificeerd. Een voordeel van deze niet-invasieve techniek is dat het IMCL gehalte herhaaldelijk kan worden gemeten in dezelfde spier, zodat veranderingen in de tijd, ten gevolge van interventies, kunnen worden bestudeerd. Een ander voordeel van deze methode is dat, in vergelijking met spierbiopten, een groter spiervolume kan worden bestudeerd.

Magnetische resonantie spectroscopie maakt gebruik van een magnetische eigenschap van atoomkernen, die beïnvloed wordt door de chemische omgeving van de kern. Zo zullen b.v. protonen van vet een ander signaal geven dan protonen van creatine zodat deze moleculen kunnen worden geïdentificeerd. Verder is er een signaalverschil tussen vet in kleine vetdruppels in een waterige omgeving in spiercellen (IMCL) en vet dat zich in vetweefsel in een vet-rijke omgeving rondom de spierbundels bevindt (extramyocellulair lipid, EMCL). Het vermogen van MRS om het lipidesignaal van IMCL en EMCL te onderscheiden maakt specifieke kwantificatie van IMCL met deze methode mogelijk. IMCL kan zowel worden gekwantificeerd binnen één zorgvuldig gekozen volume van een paar ml (=voxel) (single voxel MRS) of in honderden voxels tegelijkertijd (magnetic resonance spectroscopic imaging, MRSI). Verschillen in IMCL gehalte binnen een spier of tussen spiergroepen kunnen m.b.v. deze laatste methode in één meting worden onderzocht. Beide methoden werden in dit proefschrift toegepast.

In plaats van het MR signaal van protonen kan ook het signaal van fosfor kernen (^3P) worden gemeten. In de spier kan op deze manier PCr, ATP en Pi worden gekwantificeerd voor, tijdens en na inspanning. Het PCr gehalte daalt aan het begin van inspanning en herstelt snel weer na het stoppen van inspanning. De verandering van het PCr gehalte gedurende en na inspanning geeft informatie over het oxidatieve vermogen van de onderzochte spier.

In dit proefschrift werd onderzocht hoe het gehalte van IMCL onder diverse omstandigheden veranderd en of de verandering gepaard gaat met veranderingen in andere fysiologische parameters, zoals insulinegevoeligheid of oxidatieve capaciteit. Op deze manier werd getracht inzicht te krijgen in de rol van IMCL, enerzijds als energiebron bij inspanning en anderzijds bij het ontstaan van ouderdomssuikerziekte.

Uit voorgaand onderzoek is al bekend dat het IMCL gehalte verhoogd is in duurgetrainde sporters en dat de IMCL druppels zich in de buurt van

mitochondriën, de energiecentrales van de cellen, bevinden. Deze bevindingen leidden tot de suggestie dat IMCL als een intracellulaire energiebron voor langdurige inspanning, wanneer veel vet wordt verbrand, dient. Opmerkelijk was echter de bevinding dat patiënten met type 2 diabetes mellitus (ouderdomssuikerziekte) ook gekarakteriseerd worden door een verhoogd IMCL gehalte. Bovendien correleert het IMCL gehalte sterk met de mate van insuline resistentie. Deze bevindingen wijzen erop dat IMCL een rol zou kunnen spelen in de ontwikkeling van insuline resistentie en type 2 diabetes. Deze bevinding is opmerkelijk omdat het IMCL gehalte ook verhoogd is in duurgetrainde sporters, die juist heel erg gevoelig voor insuline zijn.

Een mogelijke verklaring voor deze paradox is dat jarenlange duurtraining leidt tot andere fysiologische aanpassingen die de insulinegevoeligheid kunnen verhogen (bijvoorbeeld: verbeterde spierdoorbloeding, meer spiermassa en een verandering in het type spiervezels). Het is daarom zeer goed mogelijk dat deze aanpassingen compenseren voor de mogelijke negatieve invloed van een verhoogd IMCL gehalte op de insuline gevoeligheid. Om deze mogelijkheid te toetsen hebben we in **hoofdstuk 3** het effect van een duurtrainingsprogramma van 2 weken op het IMCL gehalte en de insulinegevoeligheid in ongetrainde proefpersonen onderzocht. Twee weken duurtraining is te kort om de bovengenoemde lange-termijn aanpassingen te bewerkstelligen. We vonden dat twee weken duurtraining leidde tot een toename van het IMCL gehalte van 42% en de toename in IMCL gehalte ging niet gepaard met een afname van de insulinegevoeligheid; alle indirecte parameters wezen eerder op een toegenomen insuline gevoeligheid. Deze bevinding duidt er op dat het IMCL gehalte *per se* geen negatief effect heeft op de insuline gevoeligheid. Aangezien duurtraining leidt tot een toename van het IMCL gehalte ligt het meer voor de hand dat IMCL dient als een belangrijke energiebron tijdens inspanning. Deze suggestie wordt ondersteund door de bevinding dat in bovengenoemde studie het IMCL gehalte in de vastus lateralis, één van de quadriceps spieren die intensief gebruikt wordt tijdens het fietsen, met 14% afnam tijdens een fietsinspanning van drie uur.

Om te onderzoeken welke moleculaire aanpassingen gepaard gaan met de training-geïnduceerde toename in IMCL gehalte beschreven in **hoofdstuk 3**, werd in skeletspierbiopten de mRNA expressie bepaald van genen betrokken bij het vet- en koolhydraatmetabolisme (**hoofdstuk 4**). mRNA expressie van ACC2 bleek significant verlaagd (29%) na twee weken duurtraining. ACC2 is betrokken bij de omzetting van acetyl-CoA naar malonyl-CoA, wat een sterke remmer van het mitochondriële vetzuurtransport is. Een afname van ACC2 wordt daarom ook gezien als een aanpassing die leidt tot een toename van de capaciteit om vetten te verbranden. Ondanks het feit dat op lichaamsniveau nog geen toegenomen vetverbranding werd gemeten, lijkt de trainingsgeïnduceerde toename in IMCL gehalte gepaard te gaan met een toename van de capaciteit van

de spier om vet te verbranden, wat opnieuw suggereert dat IMCL na training dient als energiebron voor de spier tijdens inspanning.

In **hoofdstuk 5** hebben we het effect van één week vetrijke voeding op het IMCL gehalte onderzocht en gevonden dat dit leidt tot een vergelijkbare stijging in IMCL gehalte (+54%) als twee weken duurtraining. Opnieuw werden de moleculaire aanpassingen in de skeletspier onderzocht: in tegenstelling tot de daling in ACC2 na training, ging de toename in IMCL gehalte door vetrijke voeding gepaard met een tendens tot een toename in ACC2 mRNA (+33%), wat duidt op een afname in capaciteit om vetten te verbranden. De toename in IMCL na een vetrijke voeding lijkt daarom een andere reden te hebben dan de toename in IMCL gehalte na duurtraining: in het laatste geval lijkt de toename van IMCL te dienen als extra energiebron voor de spier tijdens inspanning, terwijl na een vetrijke voeding de toename van IMCL gehalte mogelijk een simpele passieve reactie is op de positieve vetbalans (vetinname groter dan vetverbranding) die ontstaat bij het consumeren van vetrijke voeding. Het overschot aan vet wordt simpelweg (ook) opgeslagen in de spier.

De toename van het IMCL gehalte als gevolg van het consumeren van een vetrijke voeding is mogelijk een schadelijke consequentie van een te hoge vetinname. Toch kan het verhogen van het IMCL gehalte door vetrijke voeding misschien gunstig zijn voor duursporters, zodat zij meer energievoorraad hebben voor langdurige inspanningen. Het feit dat het IMCL gehalte afneemt na duurinspanning (**hoofdstuk 3**) duidt er op dat het gunstig kan zijn om deze voorraad na inspanning weer snel aan te vullen, zodat bij een volgende inspanning weer voldoende substraat voorradig is. Daarom onderzochten we in **hoofdstuk 6** of we de snelheid waarmee IMCL aangevuld kan worden na inspanning konden verhogen door het vetgehalte van de voeding te verhogen. We vonden dat de consumptie van een voeding met een 'normaal' vetgehalte (39 energie% vet) leidde tot een volledig herstel van het IMCL gehalte binnen 48 uur na inspanning, terwijl het IMCL gehalte niet volledig tot het uitgangsniveau was hersteld indien een vetarme, voor duursporters gebruikelijke, voeding (24 energie% vet) werd geconsumeerd. Deze resultaten tonen dus inderdaad aan dat het vetgehalte van de voeding de snelheid waarmee IMCL aangevuld kan worden na inspanning positief beïnvloedt. Of hogere IMCL voorraden ook inderdaad leiden tot een verbeterde duurprestatie moet echter nog verder worden onderzocht.

De afname in het IMCL gehalte in actieve spieren tijdens inspanning duidt er op dat IMCL bijdragen aan de totale vetverbranding tijdens inspanning. Toch is bekend dat de grootste bijdrage aan de vetverbranding in de spier geleverd wordt door de vetzuren die in het bloed circuleren. Tijdens inspanning wordt de afbraak van vet in het vetweefsel gestimuleerd, waardoor de concentratie

circulerende vetzuren toeneemt, zodat de spier meer vetzuren voor vetverbranding kan opnemen. De toename in circulerende vetzuren overschrijdt echter de mate waarin de vetzuren kunnen worden verbrand, waardoor de vetzuurconcentratie in het bloed tijdens inspanning blijft stijgen. Het merendeel van het overschot aan circulerende vetzuren zal opnieuw worden opgenomen in het vetweefsel en aldaar worden opgeslagen. Echter, omdat ook de lever en spier in staat zijn om vetten op te nemen en op te slaan, is het mogelijk dat ook deze weefsels een deel van het overschot aan circulerende vetzuren opslaat. In **hoofdstuk 7** hebben we het IMCL gehalte gemeten voor en na inspanning in een actieve (vastus lateralis) en een inactieve (biceps brachii) spier. Tijdens inspanning nam de concentratie circulerende vetzuren inderdaad sterk toe, terwijl het IMCL gehalte in de actieve spier daalde met ongeveer 20%. In de inactieve spier nam het IMCL gehalte echter toe met 38% na inspanning, vermoedelijk door passieve opname van de circulerende vetzuren. Deze resultaten tonen aan dat duurinspanning kan leiden tot een netto toename van IMCL in inactieve spieren.

Zoals eerder opgemerkt is er een sterke correlatie tussen het IMCL gehalte en de mate van insuline resistentie. Echter, er zijn ook sterke aanwijzingen dat niet het IMCL gehalte *per se* een negatief effect heeft op de insuline gevoeligheid. Eerstelijnsverwanten van patiënten met type 2 diabetes mellitus hebben een sterk verhoogd risico dat zij op hogere leeftijd ook deze ziekte krijgen. Om deze reden wordt deze populatie veelvuldig gebruikt om de vroege ontwikkeling van type 2 diabetes mellitus te bestuderen. In deze populatie werd onder andere gevonden dat de insuline gevoeligheid al verlaagd is, het IMCL gehalte verhoogd en het mitochondriële functioneren in de spier verstoord. Een verminderd mitochondrieel functioneren zal leiden tot een verminderde oxidatieve capaciteit van de skeletspier. Uit deze studies kan echter niet geconcludeerd worden of het verhoogde IMCL gehalte of het verminderde mitochondrieel functioneren gerelateerd is aan het ontstaan van insuline resistentie en type 2 diabetes mellitus. Daarom hebben we in **hoofdstuk 8** beide parameters gemeten in de vastus lateralis van patiënten met type 2 diabetes en in gezonde controles met een gelijke mate van overgewicht. Het bleek dat het IMCL gehalte identiek was in beide groepen maar dat de oxidatieve capaciteit van de spier verlaagd was in patiënten met type 2 diabetes mellitus. Bovendien was de oxidatieve capaciteit sterk negatief gecorreleerd met het glucose gehalte van het bloed, wat er op duidt dat de daling van de oxidatieve capaciteit gerelateerd was aan de ernst van de ziekte. Deze resultaten suggereren dat de oxidatieve capaciteit mogelijk belangrijker is bij het ontstaan van type 2 diabetes dan IMCL gehalte *per se*. Recentelijk is gesuggereerd dat een lage oxidatieve capaciteit van de spier, samen met hoge IMCL gehalten, kan leiden tot de stapeling van vetzuurintermediären, welke een direct (negatief) effect op de cellulaire insuline signalering kunnen hebben. Mogelijkerwijs, leidt een hoog IMCL gehalte alleen tot insuline resistentie indien dit gepaard gaat met een lage oxidatieve capaciteit (zoals bij

type 2 diabetes), waardoor de vetzuurintermediären in de spiercel stapelen, terwijl een hoog IMCL gehalte in combinatie met een hoge oxidatieve capaciteit (zoals bij duurtraining) geen negatief effect op de insuline gevoeligheid zal hebben.

In conclusie, de resultaten van dit proefschrift bevestigen dat IMCL een belangrijke energiebron tijdens duurinspanning is. Het IMCL gehalte wordt beïnvloed door omgevingsfactoren zoals het vetgehalte van de voeding, de mate van getraindheid en interventies die de concentratie circulerende vetzuren verhogen. De toename in IMCL gehalte door deze factoren kan enerzijds tot doel hebben om extra intramusculaire energievoorraden te verkrijgen (zoals bij duurtraining), anderzijds kan het een simpel gevolg zijn van een te hoog vetaanbod aan de spier (zoals bij vetrijke voeding of bij hoge vetzuurconcentraties in het bloed). Indien het hoge IMCL gehalte niet gepaard gaat met een hoge capaciteit om vetten te verbranden zullen vetzuurintermediären mogelijk opstapelen in de spiercel, waardoor insuline resistentie kan ontstaan. Een verminderde oxidatieve capaciteit lijkt daarom ook betrokken bij het ontstaan van type 2 diabetes mellitus.